

.....**BEST AVAILABLE COPY**

PCT/EP2004 / 051230

Mod. C.E. - 1-4 7

07. 10. 2004

PCT/EP2004/051230



REC'D 27 OCT 2004

WIPO

PCT

Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

Ufficio G2

**Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:
Invenzione Industriale N° MI 2003 A 001299 del 26.06.2003**



Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopra specificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.

Roma, li.....**24.10.2004**.....

IL FUNZIONARIO

D.ssa Paola D'AMICO

ING. DI CARLO

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

AL MINISTERO DELLE ATTIVITÀ PRODUTTIVE

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

MODULO A



A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione MEDIOLANUM PHARMACEUTICALS LIMITEDResidenza DUBLINO / IEcodice IE6382130B

2) Denominazione

Residenza

codice

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome Dr.ssa Gemma Gervasi ed altri

cod. fiscale

denominazione studio di appartenenza Notarbartolo & Gervasi S.p.A.via C.so di Porta Vittorian. 9città Milanocap 20122(prov) MI

C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

via

n.

città

cap

(prov)

D. TITOLO

classe proposta (sez/cl/sci) A61K

gruppo/sottogruppo

Impianti sottocutanei aventi un rilascio iniziale limitato del principio attivo ed
un successivo rilascio del medesimo in maniera estesa con andamento lineare

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO:

SI ☐NO ☒

SE ISTANZA: DATA

N° PROTOCOLLO

E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

cognome nome

1) MAURIAC Patrice

3)

2) MARION Pierre

4)

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione

tipo di priorità

numero di domanda

data di deposito

allegato
S/R

SCIOGLIMENTO RISERVE

Data

N° Protocollo

1) nessuna

2)

DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.

Doc. 1) 1 PROV n. pag. 123

riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)

Doc. 2) 1 PROV n. tav. 04

disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)

Doc. 3) 1 RIS

lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale

Doc. 4) 0 RIS

designazione inventore

Doc. 5) 0 RIS

documenti di priorità con traduzione in italiano

Doc. 6) 0 RIS

autorizzazione o atto di cessione

Doc. 7) 0

nominativo completo del richiedente

8) attestati di versamento, totale Euro

Duecentonovantuno/80.=

obbligatorio

COMPILATO IL 26/10/2003

FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I)

Gemma GervasiCONTINUA SI/NO NO

DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO

SICAMERA DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI MILANOMILANOcodice 1515

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA

Reg. A.

L'anno

DUEMILATREMI2003A 001299

il giorno

VENTISEI

del mese di

GIUGNO

Il(I) richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredata di n.

100 fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto sopraripartito.

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

IL DEPOSITANTE



timbro

L'UFFICIALE ROGANTE

G. SUBACI

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA MI2003A 001299 REG. ADATA DI DEPOSITO 26/08/2003
DATA DI RILASCIO / /

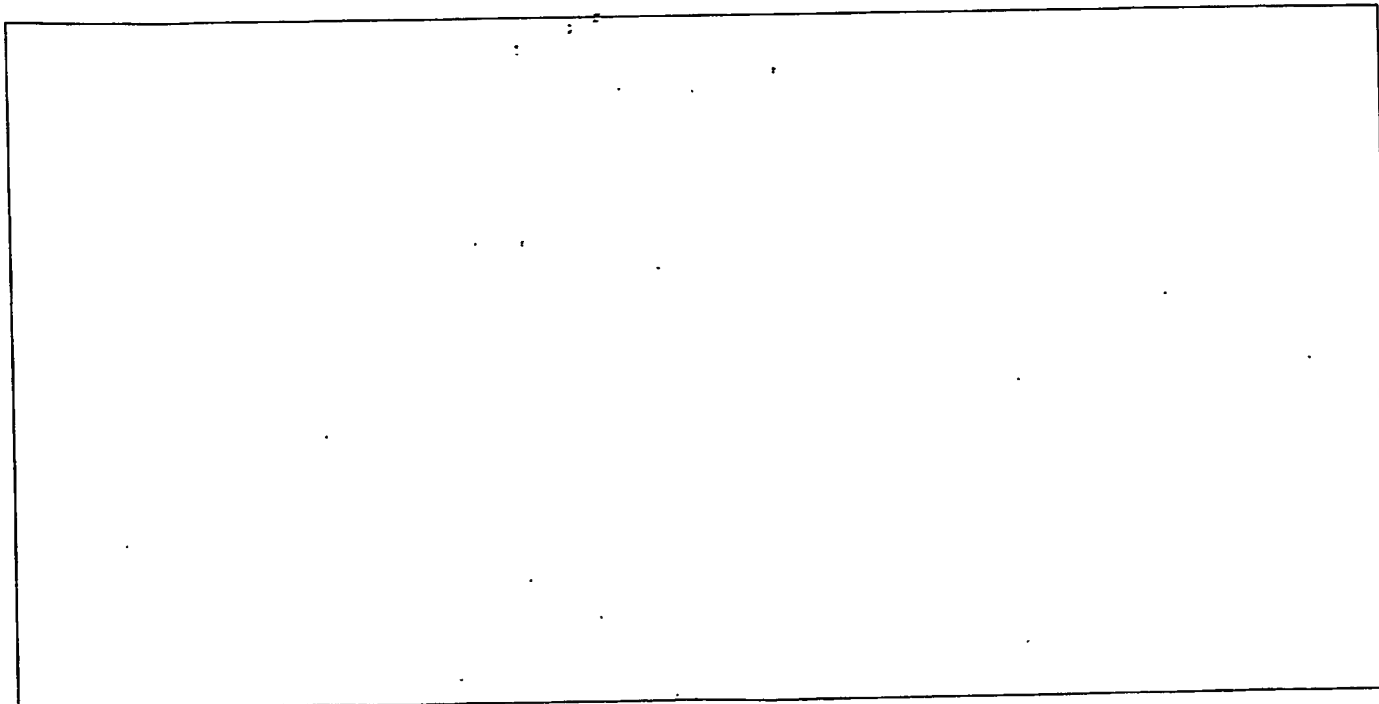
D. ^{TITOLO} Impianti sottocutanei aventi un rilascio iniziale limitato del principio attivo ed un successivo rilascio del medesimo in maniera estesa con andamento lineare.

L. RIASSUNTO

Impianti sottocutanei aventi un rilascio iniziale limitato del principio attivo ed un successivo rilascio del medesimo in maniera estesa con andamento lineare costituiti da:
un nocciolo (i) comprendente un principio attivo disperso in una matrice polimerica di copolimero di acido polilattico-glicolico (PLGA),
un rivestimento in forma di film (ii), costituito essenzialmente da un copolimero acido lattico-glicolico,
ed i relativi processi di preparazione di detti impianti.



M. DISEGNO



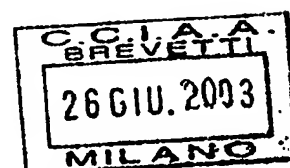
Descrizione dell'invenzione industriale dal titolo:


"Impianti sottocutanei aventi un rilascio iniziale limitato del principio attivo ed un successivo rilascio del medesimo in maniera estesa con andamento lineare"

A nome di: MEDIOLANUM PHARMACEUTICALS LIMITED

con sede in: DUBLINO / IE

Inventori designati: MAURIAC Patrice, MARION Pierre



 2003A001299

CAMPO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione riguarda impianti sottocutanei aventi un rilascio iniziale limitato del principio attivo ed un successivo rilascio del medesimo in maniera estesa con andamento lineare.

STATO DELLA TECNICA

Il vantaggio di utilizzare impianti contenenti farmaci a rilascio controllato è ben noto dallo stato della tecnica. Molti agenti terapeutici vengono rapidamente metabolizzati ed eliminati dall'organismo umano o di mammiferi, richiedendo pertanto una frequente somministrazione del farmaco allo scopo di mantenere una adeguata concentrazione terapeutica.

Alcuni impianti a rilascio controllato sono di tipo "matrice". In altre parole un principio attivo è disperso nella matrice costituita da un materiale polimerico di tipo poroso o non poroso, solidi o semisolidi, permeabili o impermeabili al principio attivo.

I dispositivi a matrice possono essere biodegradabili ovvero lentamente erodersi, oppure possono essere non degradabili, in questo caso il

principio attivo diffonde attraverso la parete o i pori della matrice.

Un esempio di impianti a rilascio controllato è rappresentato dagli impianti sottocutanei.

Un particolare impiego di tali impianti viene utilizzato per la somministrazione di peptidi.

Ad esempio USP 4,768,628 descrive composizioni contenenti un peptide ed un polimero a base di acido lattico, oppure un copolimero acido lattico- acido glicolico .

Queste composizioni vengono preparate con la seguente metodica. Il peptide ed il (co)polimero è sciolto in un solvente che può essere lo stesso o differente per entrambe le suddette sostanze quindi le due soluzioni sono miscelate. Successivamente si rimuove il solvente a bassa temperatura e si estrude la polvere così ottenuta.

Le composizioni contemplate in questo brevetto possono essere utilizzate anche per preparare impianti sottocutanei, come viene ribadito nel successivo brevetto US 5,366, 734.

Il meccanismo di rilascio in tale tipo di impianti avviene secondo le seguenti modalità. Il copolimero acido lattico-acido glicolico e' incompatibile con il peptide pertanto la diffusione del principio attivo attraverso il polimero è incompatibile.

Quando questi impianti vengono introdotti in una soluzione acquosa tamponata a 37°C, l'acqua penetra e diffonde nell'impianto e si distribuisce tra il polimero e il peptide idratando parzialmente il peptide.

Il primo stadio di rilascio del peptide in tale tipi di impianti è descritto in USP 5,366,734 è uno stadio di diffusione causato dal rigonfiamento del

polimero.

Con il rigonfiamento del polimero si formano dei canalicoli di peptide idrato dove il peptide diffonde verso l'esterno.

Quando il polimero cessa di rigonfiarsi il principio attivo non viene più rilasciato.

Il secondo stadio di rilascio viene causato dalla degradazione del polimero. Durante questo stadio si formano dei buchi e delle fratture nella matrice che permettono il rilascio del peptide idrato ancora all'interno della matrice.

Il periodo di tempo massimo di rilascio ottenuto con questi tipi di impianti è di circa 3 mesi.

Le caratteristiche fondamentali delle composizioni per impianti sottocutanei descritti nelle anteriorità sopra menzionate risiede nel fatto che la distribuzione granulometrica del peptide nella sostanza polimerica è omogenea.

In WO98/09613 si descrive un processo di preparazione di impianti sottocutanei in grado di rilasciare principi attivi costituiti da polipeptidi.

Questo processo comprende i seguenti stadi:

- macinazione di un copolimero a base di acido lattico-acido glicolico,
- trattamento del copolimero con uno slurry acquoso di peptide, (negli esempi al posto del trattamento con uno slurry di polipeptide, viene descritto il trattamento del copolimero con una soluzione acquosa di un sale del polipeptide), e relativa miscelazione in modo da ottenere una miscela omogenea,
- essiccamento della miscela ottenuta ad una temperatura non

superiore a 25°C,

- estrusione della miscela a 70-110°C ed ottenimento di cilindretti, da utilizzarsi per impianti sottocutanei.

Le composizioni per impianti sottocutanei descritte nelle anteriorità sopra citate sono caratterizzate dal fatto che il peptide presenta una distribuzione granulometrica omogenea, per il fatto che si impiegano soluzioni del principio attivo.

Anche gli impianti sottocutanei disponibili in commercio hanno lo svantaggio di rilasciare questo tipo di principi attivi per un tempo non superiore ai 3 mesi.

Gli impianti sottocutanei descritti in WO00/33809 rappresentano un netto miglioramento rispetto ai precedenti impianti sottocutanei contenenti come principio attivo un polipeptide disperso in una matrice di acido polilattico- glicolico per il fatto che sono in grado di rilasciare il suddetto principio attivo in 6 mesi.

Questi impianti si differenziano rispetto a quelli precedentemente impiegati per il fatto che le particelle di polipeptide presentano dimensioni estremamente eterogenee che variano tra 1 micron a 63microns.

Questi impianti vengono preparati con un processo che in particolare contempla i seguenti stadi:

- il peptide in forma di particelle con dimensioni eterogenee e che variano nel suddetto intervallo vengono miscelate a secco con PLGA in polvere,
- si granula in umido la miscela proveniente dal precedente stadio ,



utilizzando un opportuno solvente,

- si essicca il granulato sino ad ottenere un residuo contenente un minimo contenuto in liquido compreso tra 0,1 e 3%,
- si estrude la miscela proveniente dallo stadio precedente ,
- si taglia il prodotto estruso delle dimensioni adatte per un impianto sottocutaneo .

Gli impianti sottocutanei descritti in tale anteriorità si differenziano anche per il fatto che presentano un profilo di rilascio essenzialmente trifasico e non bifasico e che si esplicita secondo la seguente modalità: rilascio per pura diffusione, diffusione per rigonfiamento e rilascio per degradazione del polimero.

Questo andamento permette quindi un allungamento dei tempi di rilascio. Infatti quando questi impianti vengono introdotti in un mezzo acquoso l'acqua diffonde attraverso la matrice polimerica raggiunge le particelle di peptide più vicine alla superficie e successivamente le zone più interne.

L'impianto rimane sostanzialmente non modificato per circa 6 settimane ed in questo periodo rilascia approssimativamente il 30% del peptide .

La durata di questo stadio di pura diffusione è essenzialmente determinato dal grado di eterogeneità delle dimensioni del peptide e la velocità è essenzialmente determinata dal contenuto di particelle nella matrice di PLGA.

Per il fatto che il principio attivo presenta una diversità di dimensioni , una sufficiente quantità di peptide rimane dopo il primo stadio di dissoluzione, la quale può essere rilasciata negli stadi successivi e sopra

menzionati ovvero il rilascio per diffusione e rigonfiamento, o il rilascio per disgregazione del polimero.

Impianti sottocutanei contenenti altri principi attivi dispersi in una matrice di PLGA sono quelli descritti nelle domande di brevetto della richiedente depositate in data odierna assieme alla presente domanda di brevetto quali ad esempio

Domanda di brevetto A, che descrive impianti sottocutanei contenenti almeno un principio attivo in grado di aumentare la densità ossea ed in particolare gli acidi bifosfonici ed i loro sali in associazione con PLGA.

Questi impianti possono essere preparati con un processo che prevede i seguenti stadi:

- a) si miscela a secco il suddetto principio attivo in grado di aumentare la densità ossea,
- b) si procede ad eventuale granulazione della miscela proveniente dallo stadio (a) e ad essiccamento dei granuli così ottenuti,
- c) si estrude la miscela proveniente da (a) o da (b) ed il prodotto estruso viene tagliato per ottenere cilindretti della dimensione adatta per ottenere impianti sottocutanei.

Il principio attivo presente nei suddetti impianti sottocutanei può presentare dimensioni eterogenee, oppure avere dimensioni granulometriche più omogenee.

In ogni caso con tali tipi di impianti è possibile modulare il rilascio del farmaco in un periodo di tempo compreso tra 1 e 6 mesi.

Domanda di brevetto B descrive impianti sottocutanei contenenti un principio attivo analgesico narcotico in associazione con acido polilattico

-glicolico in cui le particelle del farmaco con un processo del tutto identico a quello descritto nella domanda di brevetto A e sopra riportato.

Domanda di brevetto C che descrive un impianto sottocutaneo contenente un ormone steroideo per i trattamenti ormonali durante la menopausa e per la contraccezione disperso in una matrice costituita da acido polilattico-glicolico preparato con la stessa metodica descritta nelle precedenti domande di brevetto.

Tutti questi tipi di impianti sottocutanei sopra riportati contenenti peptidi oppure i sopra citati principi attivi soffrono di un inconveniente, essenzialmente causato dal fatto che gli impianti sottocutanei una volta somministrati nel corpo umano possono raggiungere in totale quantitativi elevati di principio attivo (in alcuni casi decisamente superiori ai massimi dosaggi giornalieri ammissibili).

Si può quindi assistere ad una dissoluzione immediata del principio attivo, e questo fenomeno che non si esaurisce nei giorni successivi, ma talvolta aumenta con progressione scalare, viene indicato come "rilascio a pulsione" iniziale (initial "burst") . In questi casi si può quindi verificare che venga rilasciato da tali sistemi un quantitativo di farmaco, che, anche se confrontato con il quantitativo di principio attivo totale contenuto negli impianti sottocutanei somministrati può risultare basso, può in alcuni casi essere considerato pericoloso, se con tale rilascio a pulsione ci si avvicina o si supera il dosaggio massimo consentito giornaliero per tale tipo di farmaco.

Inoltre, anche se non si verificano i suddetti inconvenienti per alcuni tipi di principi attivi e per alcuni tipi di patologie si può rendere utile non

rilasciare immediatamente il principio attivo, ma dosare il rilascio del medesimo in maniera più graduale. E' quindi sentita l'esigenza di disporre di un impianto sottocutaneo che risponda ai suddetti requisiti:

- non consenta la dissoluzione immediata del principio attivo al tempo $t = 0$;
- rilasci il principio attivo attraverso il nocciolo (i) ed il rivestimento (ii) per diffusione, e la risultante velocità di rilascio per diffusione del principio attivo sia più bassa rispetto a quella di un impianto non rivestito in modo tale da ridurre il rilascio a pulsione iniziale (initial burst), che si verifica nei primi giorni dall'inserimento dell'impianto;
- dopo il rilascio per pura diffusione, la rimanente quantità di principio attivo sia più elevata e di conseguenza la velocità di rilascio sia più elevata nella seconda fase di rilascio del principio attivo,
- sia in grado di limitare il secondo rilascio a pulsione (second "burst") causato dalla disgregazione del nocciolo (i).



In US 6,022,554 viene descritto un rivestimento per impianti a lento rilascio costituito da un polimero insolubile e tra questi viene menzionato il PLGA ed in cui è però indispensabile la presenza di polietilenglicole come agente in grado di formare i pori nel polimero insolubile e quindi in grado di modulare il rilascio del principio attivo. US 6,319,512 descrive un impianto sottocutaneo rivestito in cui il rivestimento è costituito da un film polimerico preparato prima della formazione del nocciolo ed in cui tale film è costituito da una miscela di acido polilattico con peso molecolare compreso tra 2000 e 6000 Da ed un copolimero a base di acido polilattico-glicolico con peso molecolare compreso tra 20000 e

100000 Da e con rapporto molare acido lattico/acido glicolico compreso tra 60:40 e 40:60.

SOMMARIO DELL'INVENZIONE

La Richiedente ha ora inaspettatamente trovato un impianto sottocutaneo che supera gli inconvenienti degli impianti sottocutanei dello stato della tecnica in cui il principio attivo è disperso in PLGA.

Pertanto oggetto della presente invenzione sono impianti sottocutanei comprendenti:

- un nocciolo (i) comprendente almeno un principio attivo disperso in una matrice polimerica essenzialmente costituita da PLGA,
- un rivestimento in forma di film (ii) essenzialmente costituito da PLGA.

Con gli impianti sottocutanei oggetto della presente invenzione è infatti possibile ridurre la dissoluzione immediata di farmaco dal momento che nessun principio attivo è disponibile per il rilascio.

La velocità di diffusione ovvero quella relativa al primo stadio di rilascio è più bassa quindi viene ridotto il rilascio a pulsione iniziale.

DESCRIZIONE DELLE FIGURE

La figura 1A riporta una foto (100x75) mm ingrandita (150x) al microscopio ottico Zeiss (Model Stemi 2000-C) dell'impianto sottocutaneo rivestito oggetto dell'invenzione e preparato come descritto nell'esempio 1.

La figura 1B riporta il diagramma di rilascio in vitro dell'impianto sottocutaneo rivestito secondo la presente invenzione e preparato come descritto nell'esempio 1 (Form. Nr. P/1563/07-2011) e confrontato con il rilascio dello stesso impianto sottocutaneo non rivestito (Form

Nr.P/1563/07), dove in ordinate si riporta il quantitativo totale di principio attivo rilasciato (mg) ed in ascisse il tempo in giorni.

La figura 2A riporta una foto (100x75mm) ingrandita (300x) al microscopio dell'impianto sottocutaneo rivestito oggetto dell'invenzione e preparato come descritto nell'esempio 2.

La figura 2B riporta il diagramma di rilascio in vitro dell'impianto sottocutaneo rivestito secondo la presente invenzione e preparato come descritto nell'esempio 2 (Form MEDRH37 MH1P4) e confrontato con il rilascio dello stesso impianto sottocutaneo non rivestito (Form MEDRH37), dove in ordinate si riporta il quantitativo totale di principio attivo rilasciato (mg) ed in ascisse il tempo in giorni.

La figura 3A riporta una foto (100x75) mm ingrandita (150x) al microscopio dell'impianto sottocutaneo rivestito oggetto dell'invenzione e preparato come descritto nell'esempio 3.

La figura 3B riporta il diagramma di rilascio in vitro dell'impianto sottocutaneo rivestito secondo la presente invenzione e preparato come descritto nell'esempio 3 (Form Nr. RHEO040500-0812) e confrontato con il rilascio dello stesso impianto sottocutaneo non rivestito (Form. Nr. RHEO040500), dove in ordinate si riporta il quantitativo totale di principio attivo rilasciato (mg) ed in ascisse il tempo in giorni.

La figura 4 rappresenta una vista schematica in sezione del coestrusore cilindrico impiegato per preparare gli impianti sottocutanei oggetto della presente invenzione.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

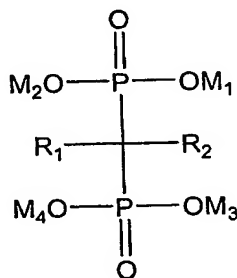
Gli impianti sottocutanei oggetto della presente invenzione contengono

preferibilmente principi attivi scelti tra polipeptidi, principi attivi in grado di aumentare la densità ossea, principi attivi analgesico-narcotici, principi attivi costituiti da ormoni steroidei per i trattamenti ormonali durante la menopausa e per la contraccezione.

Ancor più preferibilmente i polipeptidi sono scelti tra: avorelina, triptorelina, goserelina, leuprorelina.

I principi attivi in grado di aumentare la densità ossea sono preferibilmente scelti tra: acidi bifosfonici e loro sali farmaceuticamente accettabili, vitamina D o suoi analoghi ed ormoni sessuali.

Tra gli acidi bifosfonici e i relativi sali farmaceuticamente accettabili di formula generale (I):



in cui M_1 , M_2 , M_3 e M_4 , sono dei cationi monovalenti e/o H, dove detti cationi monovalenti sono scelti tra metalli alcalini, o cationi di ammine alifatiche o cicloalifatiche, e ancora più preferibilmente detti cationi sono Na^+ , citiamo ad esempio quelli in cui R_1 ed R_2 hanno i significati riportati nella seguente tabella 1:

TABELLA 1

Bifosfonato	R ₁	R ₂
Etidronato	OH	CH ₃
Clodronato	Cl	Cl
Pamidronato	OH	CH ₂ CH ₂ NH ₂
Alendronato	OH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
Risedronato	OH	CH ₂ -3-piridina
Tiludronato	H	CH ₂ -S-fenil-4Cl
Ibandronato	OH	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)pentile
Zoledronato	OH	CH ₂ CH ₂ -1-imidazolo
Minodronato	OH	CH ₂ CH ₂ -2-imidazopiridinil
Incadronato	OH	N-(cicloeptil)
Olpadronato	OH	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
Neridronato	OH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
EB1053	OH	CH ₂ -1-pirrolidinil

Particolarmente preferiti sono gli impianti sottocutanei oggetto della presente invenzione contenenti etidronato disodico, alendronato disodico e pamidronato disodico.

Le composizioni oggetto della presente invenzione contengono preferibilmente come analogo della vitamina D il calcitriolo.

Per ormoni sessuali si intendono gli ormoni scelti nella classe costituita da estrogeni e progestinici e tra questi ultimi vengono preferibilmente utilizzati i progestinici androgeni.

Preferibilmente gli impianti sottocutanei oggetto della presente invenzione contengono estrogeni di tipo steroideo scelti nella classe



costituita da estradiolo , estradiolo valerato, estradiolo cipionato, estrone estrone solfato, o estrogeni di tipo non steroideo quali ad esempio dietilstilbestrolo, p-p'-DDT, bis-fenolo A.

Gli impianti sottocutanei secondo la presente invenzione preferibilmente contengono progestinici maschili scelti nella classe costituita da: noretindrone, noretinodrel, norgestrel, desogestrel, norgestimate.

Per "farmaci ad attività narcotica analgesica" si intende la morfina e i morfinani ovvero i composti avente struttura chimica simile a quella della morfina e ad attività simile a quella della morfina ovvero gli agonisti dei recettori μ , ma anche i composti ad attività dello stesso tipo di quella morfinica in altre parole anch'essi agonisti dei recettori μ , ma a struttura chimica diversa quali quelli appartenenti alla classe delle fenilpiperidine. (Goodman & Gilman's "The pharmacological basis of therapeutics " Ninth Edition Chapter 23 pagg.521-555).

Tra la classe delle fenilpiperidine agoniste dei recettori μ , preferibilmente le composizioni oggetto della presente invenzione contengono almeno un principio attivo scelto nella classe costituita da meperidina, fentanile e relativi sali farmaceuticamente accettabili e congeneri del fentanile quali ad esempio sufentanil, alfentanil, lofentail, carfentanil, remifentanil e loro sali farmaceuticamente accettabili.

Secondo una realizzazione particolarmente preferita le composizioni oggetto della presente invenzione contengono in particolare come principio attivo il fentanil citrato.

Per ormoni steroidei da utilizzarsi per il trattamento della menopausa e per la contraccezione si intendono gli estrogeni di tipo steroideo ed i

progestinici.

Gli impianti sottocutanei oggetto della presente invenzione preferibilmente possono avere il nocciolo (i) preparato come descritto in US 4,768,628, US5,633,734, WO98/09613, WO00/33809, nelle domande A, B e C depositate dalla Richiedente contemporaneamente alla presente domanda di brevetto.

Preferibilmente gli impianti sottocutanei oggetto della presente invenzione hanno il nocciolo (i) preparato come descritto in WO00/33809, nelle domande A, B e C depositate dalla Richiedente contemporaneamente alla presente domanda di brevetto.

Pertanto il PLGA impiegato nel nocciolo (i) presenta preferibilmente peso molecolare compreso tra 50.000 e 150.000 ed un rapporto molare tra i monomeri acido lattico ed acido glicolico compreso tra 50:50 e 95:5.

Il rivestimento in forma di film (ii) è costituito preferibilmente da acido polilattico-glicolico con peso molecolare preferibilmente compreso tra: 50.000 e 150.000 ed un rapporto molare tra i monomeri acido lattico ed acido glicolico compreso tra 50:50 e 95:5.

Ancor più preferibilmente il peso molecolare è compreso tra 100.000 e 150.000 e il rapporto molare tra i monomeri acido lattico-acido glicolico è compreso tra 70/30 e 75/25.

L'impianto sottocutaneo può essere preparato con un processo che comprende i seguenti stadi:

- a) preparazione del nocciolo (i) contenente il principio attivo,
- b) si fa passare il nocciolo (i) in una soluzione di PLGA in adatto solvente preferibilmente scelto tra : solventi apolari, preferibilmente

solventi clorurati, ancor più preferibilmente cloruro di metilene, solventi aprotici polari preferibilmente scelti tra: acetonitrile, acetato di etile, tetraidrofurano in maniera tale che detti noccioli rimangano a contatto con detta soluzione per un tempo di contatto compreso tra 1 5 secondi, preferibilmente 1 secondo,

c) si essiccano i suddetti noccioli provenienti dallo stadio (b).

Preferibilmente la concentrazione della soluzione di PLGA nel solvente impiegata nello stadio (a) è compresa tra 70 e 300 g/ml , ancor più preferibilmente tra 100 e 200 g/ml.

Gli impianti sottocutanei oggetto della presente invenzione possono essere preparati con un processo che prevede una coestrusione sia della miscela di principio attivo e PLGA che costituisce il nocciolo (i) e del rivestimento in forma di film.

Tipicamente per coestrusione si intende la simultanea estrusione di 2 o più polimeri di tipo uguale o differente attraverso un unico ugello di estrusione e che dà luogo ad un prodotto estruso che visto in sezione è in forma di due o più strati distinti e concentrici tra di loro. In figura 4 si riporta una vista schematica in sezione del coestrusore per preparare gli impianti sottocutanei oggetto della presente invenzione, dove con "skin flow" si indica flusso di PLGA utilizzato nella preparazione del rivestimento (ii) in forma di film degli impianti sottocutanei oggetto della presente invenzione, mentre con "core flow" si indica il flusso della miscela costituita dal principio attivo disperso nel PLGA che costituisce il nocciolo (i).

In particolare il suddetto processo che contempla coestrusione

comprende i seguenti stadi:

a') si miscela il principio attivo con PLGA,

b') si procede ad eventuale granulazione della miscela proveniente da (a') nella minima quantità di solvente e ad essiccamento dei granuli ottenuti,

c') la miscela proveniente da (a') o da (b') viene coestrusa assieme al PLGA utilizzato per preparare il rivestimento in forma di film (ii).

Il rivestimento (ii) in forma di film presenta spessore compreso preferibilmente tra 5 e 250 μm , più preferibilmente è compreso tra 10 e 100 μm . Si riportano a scopo illustrativo, ma non limitativo alcuni esempi di preparazione degli impianti sottocutanei oggetto della presente invenzione nonché i profili di rilascio in vitro conseguiti con i medesimi.

ESEMPIO 1- preparazione dell'impianto sottocutaneo contenente Avorelina (formulazione Nr.P/1563/07-2011)

Impianti sottocutanei contenenti il 23,5% di Avorelina e PLGA (rapporto molare 72/28-peso medio molecolare 115000 Da) vengono preparati come descritto in WO00/33809, e fatti passare per 1 secondo in una soluzione di PLGA (rapporto molare acido lattico/acido glicolico: 74/26 peso molecolare 115.000 Da) in cloruro di metilene avente concentrazione pari a 173,5g/l . Si procede all'essiccamento in corrente d'aria degli impianti trattati con tale soluzione.

In figura 1A si riporta una fotografia al microscopio dell'impianto sottocutaneo così ottenuto.

Si riporta in figura 1B il profilo di rilascio in vitro del principio attivo da tale tipo di impianto a confronto con lo stesso impianto sottocutaneo non



rivestito da cui si evidenzia che è nulla la dissoluzione immediata al tempo $t=0$ del principio attivo, a differenza di quanto succede per l'impianto sottocutaneo non rivestito. Con l'impianto rivestito si ottiene un rilascio lineare (R^2 ovvero l'indice di linearità calcolato secondo il metodo dei minimi quadrati $=0,9957$) nei primi 4 mesi.

**ESEMPIO 2 –Impianti sottocutanei contenenti sodio etidronato -
Formulazione, Nr. MEDRH37-MH1P4**

Impianti sottocutanei contenenti sodio etidronato (25%) (p/p) (contenuto in acqua inferiore a 3,3% p/p contenuto in metanolo residuo: 0,07% purezza 99,9% su base secca diametro particella $< 66\mu\text{m}$), ed acido polilattico-glicolico (PLGA) (rapporto molare 54/46 - viscosità inerente 0,56dl/g misurata a 25°C a $c=0,1\text{g/dl}$ in cloroformio) (75%p/p) vengono miscelati vigorosamente. La miscela in polvere così ottenuta è stata quindi estrusa a 100°C . L'estruso così ottenuto con un diametro di 1,5 mm è stato quindi tagliato ad una lunghezza di 18 mm dando luogo a cilindretti del peso ciascuno di 40 mg (pertanto secondo quanto descritto nella domanda di brevetto A depositata a nome della Richiedente contemporaneamente alla presente domanda) e successivamente sono fatti passare in una soluzione di PLGA (rapporto molare acido lattico/acido glicolico: 74/26 peso molecolare 115.000 Da) in cloruro di metilene per 1 secondo. Successivamente gli impianti trattati con tale soluzione vengono essiccati in corrente d'aria.

In figura 2A si riporta una fotografia al microscopio dell'impianto sottocutaneo così ottenuto.

Si riporta in figura 2B il profilo di rilascio in vitro del principio attivo da tale

tipo di impianto a confronto con lo stesso impianto sottocutaneo non rivestito da cui si evidenzia che è nulla la dissoluzione immediata al tempo $t=0$ del principio attivo a differenza di quanto succede per l'impianto sottocutaneo non rivestito. Con l'impianto rivestito si ottiene inoltre un rilascio lineare (R^2 ovvero l'indice di linearità calcolato secondo il metodo dei minimi quadrati $=0,9617$) nelle prime 3 settimane.

ESEMPIO 3 Impianti sottocutanei contenenti triptorelina (formulazione Nr.RHEO050400-0812)

Impianti sottocutanei contenenti il 46% (p/p) di Triptorelina e PLGA (rapporto molare 72/28-peso medio molecolare 115000 Da) vengono preparati come descritto in WO00/33809, e fatti passare per 1 secondo in una soluzione di PLGA (rapporto molare acido lattico / acido glicolico pari a 74/26 peso medio molecolare:115.000 Da) in cloruro di metilene avente concentrazione pari a 173,5 g/l. Si procede all'essiccamento in corrente d'aria degli impianti trattati con tale soluzione.

In figura 3A si riporta una fotografia al microscopio dell'impianto sottocutaneo così ottenuto, da cui risulta che lo spessore del rivestimento esterno è di 100 μ m.

Si riporta in figura 3B il profilo di rilascio in vitro del principio attivo da tale tipo di impianto a confronto con lo stesso impianto sottocutaneo non rivestito da cui si evidenzia che è notevolmente ridotta la dissoluzione immediata del principio attivo e si riduce notevolmente il burst iniziale a differenza di quanto succede per l'impianto sottocutaneo non rivestito. Con l'impianto sottocutaneo rivestito si ottiene un rilascio lineare (R^2

3839PTIT

Notarbartolo & Gervasi S.p.A.



ovvero l'indice di linearità calcolato secondo il metodo dei minimi quadrati $=0,9918$) durante 11 mesi.

In particolare questo grafico mostra che con questo tipo di impianto rivestito è possibile allungare considerevolmente la durata del rilascio.

RIVENDICAZIONI**1. Impianti sottocutanei comprendenti:**

- un nocciolo (i) comprendente almeno un principio attivo disperso in una matrice polimerica essenzialmente costituita da PLGA
- un rivestimento (ii) in forma di film essenzialmente costituito da PLGA.

2. Impianto sottocutaneo secondo la rivendicazione 1, in cui il principio attivo è scelto nella classe costituita da: un polipeptide, un principio attivo in grado di aumentare la densità ossea, un analgesico-narcotico, un ormone steroideo per i trattamenti ormonali durante la menopausa o per la contraccezione.

3. Impianto sottocutaneo secondo la rivendicazione 2, caratterizzato dal fatto che quando il nocciolo (i) contiene un polipeptide le particelle di detto principio attivo presentano dimensioni estremamente eterogenee che variano da 1 micron a 63 microns.

4. Impianto sottocutaneo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-3, caratterizzato dal fatto che il PLGA impiegato nel nocciolo (i) presenta peso molecolare compreso tra 50.000 e 150.000 ed un rapporto molare tra i monomeri acido lattico ed acido glicolico compreso tra 50:50 e 95:5.

5. Impianto sottocutaneo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-4, caratterizzato dal fatto che detto rivestimento in forma di film (ii) è costituito da PLGA con peso molecolare preferibilmente compreso tra: 50.000 e 150.000 ed un rapporto molare tra i monomeri acido lattico ed acido glicolico compreso tra 50:50 e 95:5.

6. Impianto sottocutaneo secondo la rivendicazione 5, caratterizzato dal



fatto che detto PLGA presenta peso molecolare medio compreso tra 100.000 e 150.000 e detto rapporto molare è compreso tra 70/30 e 75/25.

7. Impianto sottocutaneo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-6, caratterizzato dal fatto che il rivestimento (ii) presenta spessore compreso tra 5 e 250 μm .

8. Impianto sottocutaneo secondo la rivendicazione 7, in cui detto spessore è compreso tra 10 e 100 μm .

9. Processo di preparazione dell'impianto sottocutaneo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-8, comprendente i seguenti stadi:

- a) preparazione del nocciolo (i) contenente il principio attivo,
- b) si fa passare il nocciolo (i) in una soluzione di PLGA in adatto solvente scelto tra solvente apolare e polare aprotico in maniera tale che detti noccioli rimangano a contatto con detta soluzione per un periodo compreso tra 1 e 5 secondi .
- c) si essiccano i suddetti noccioli provenienti dallo stadio (b).

11. Processo secondo la rivendicazione 10, caratterizzato dal fatto che il solvente apolare è un solvente clorurato.

12. Processo secondo la rivendicazione 11, caratterizzato dal fatto che detto solvente è il cloruro di metilene.

13. Processo secondo la rivendicazione 10, caratterizzato dal fatto che detto solvente polare aprotico è scelto tra acetonitrile, acetato di etile, tetraidrofurano.

14. Processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 10-13, caratterizzato dal fatto che la concentrazione del PLGA nella soluzione

impiegata nello stadio (a) è compresa tra 70 e 300 g/ml

15. Processo secondo la rivendicazione 14, caratterizzato dal fatto che detta concentrazione è compresa tra 100 e 200 g/ml.

16. Processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 10-15, caratterizzato dal fatto che detto tempo di contatto è 1 secondo.

17. Processo di preparazione dell'impianto sottocutaneo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-8 comprendente i seguenti stadi:

a') si miscela il principio attivo con PLGA,

b') si procede ad eventuale granulazione della miscela proveniente da

(a') nella minima quantità di solvente, ed all'essiccamento dei granuli ottenuti,

c') la miscela proveniente da (a') o da (b') viene coestrusa assieme al PLGA utilizzato per preparare il rivestimento in forma di film (ii).

(ASE/pd)

Milano, li 26 Giugno 2003

p. MEDIOLANUM PHARMACEUTICALS LIMITED

Il Mandatario


Dr.ssa Gemma Gervasi

NOTARBARTOLO & GERVASI S.p.A.



2003A001299

FIG.1A

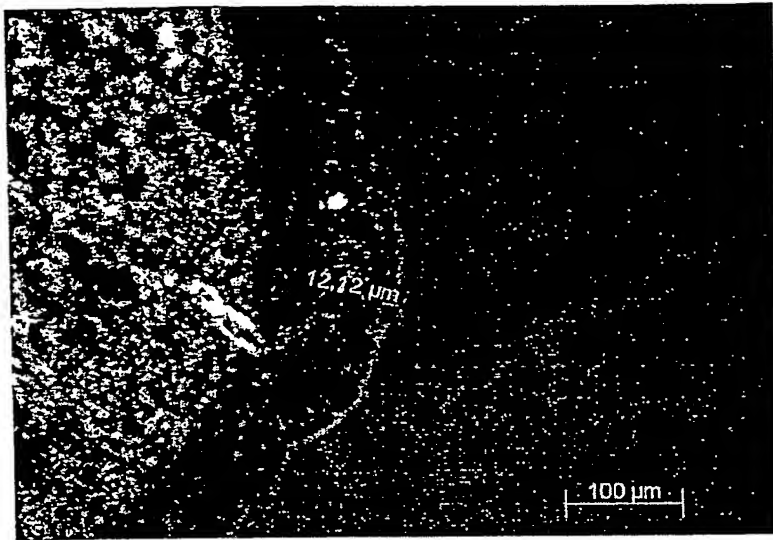
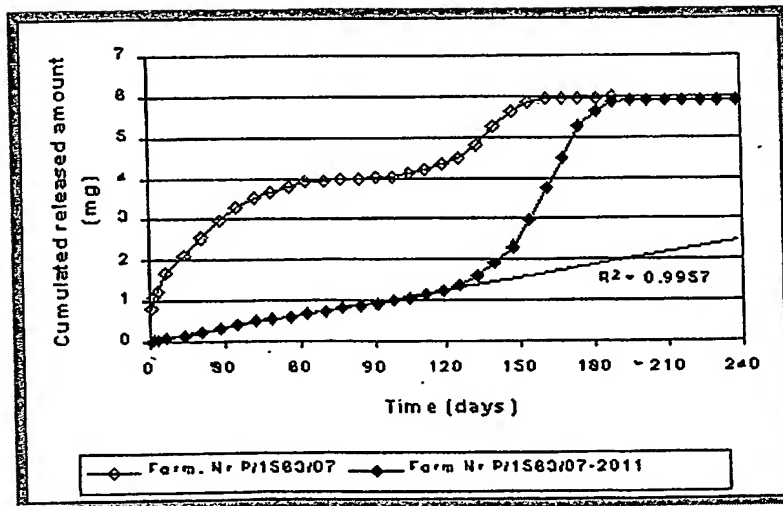


FIG.1B



Handwritten signature or mark.

Notar Bartolo

FIG.2A

2003.001299

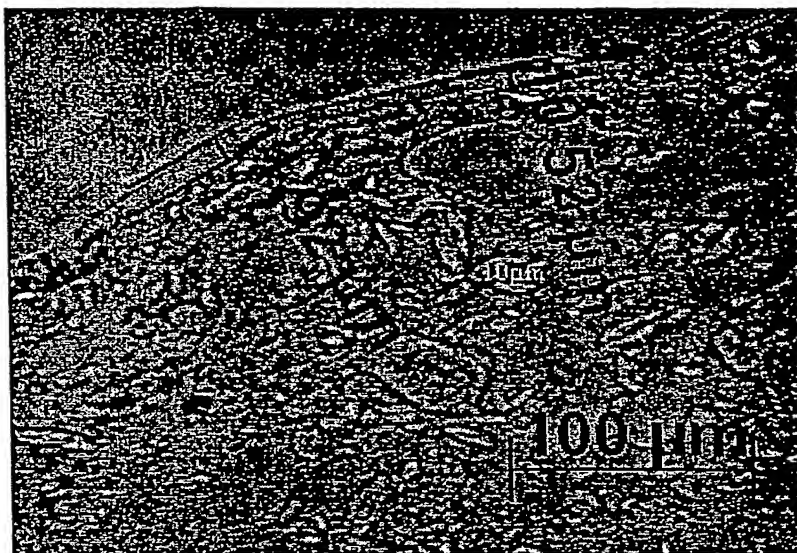
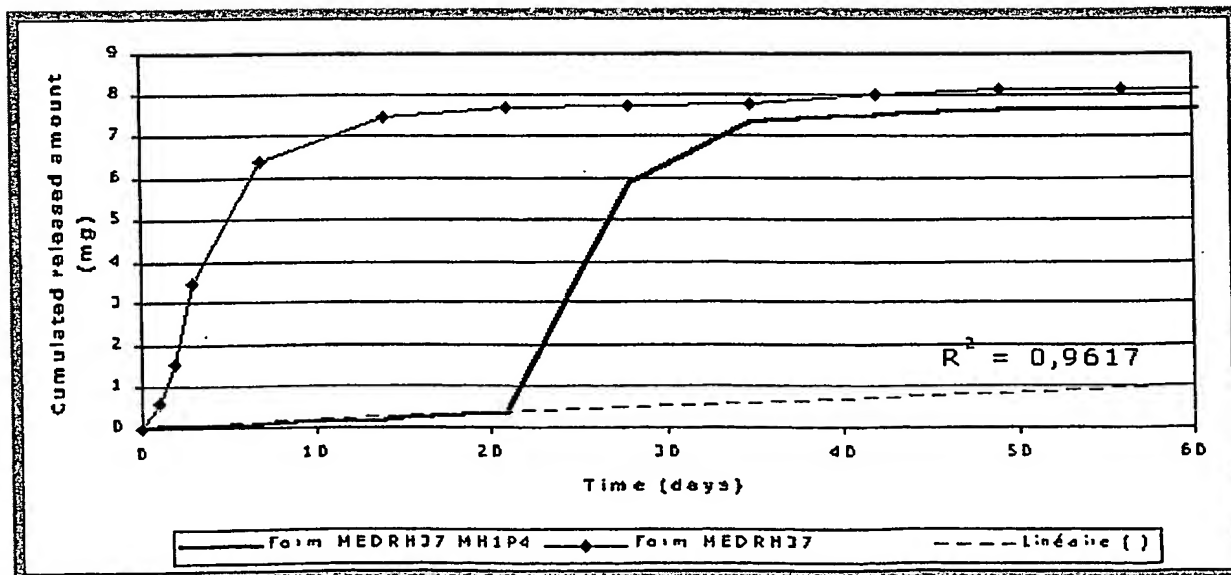


FIG.2B



[Handwritten signature]

FIG.3A

2003A001299

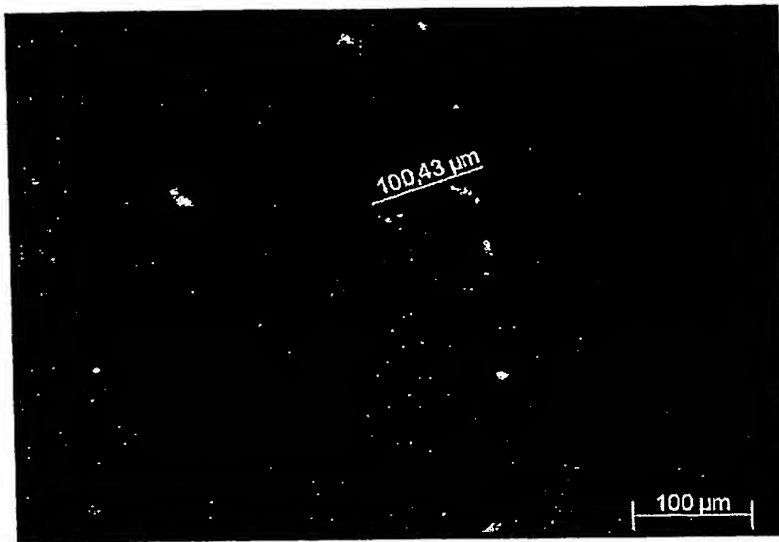
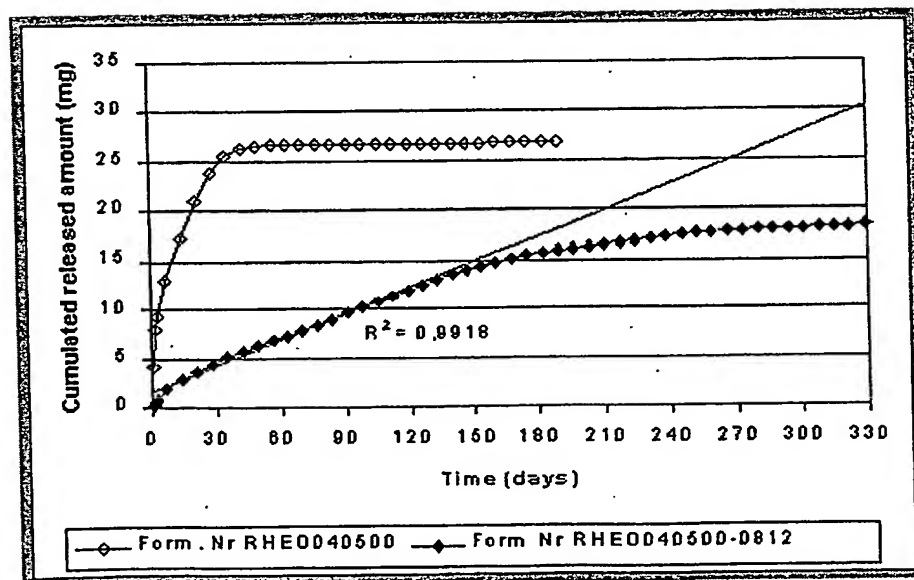


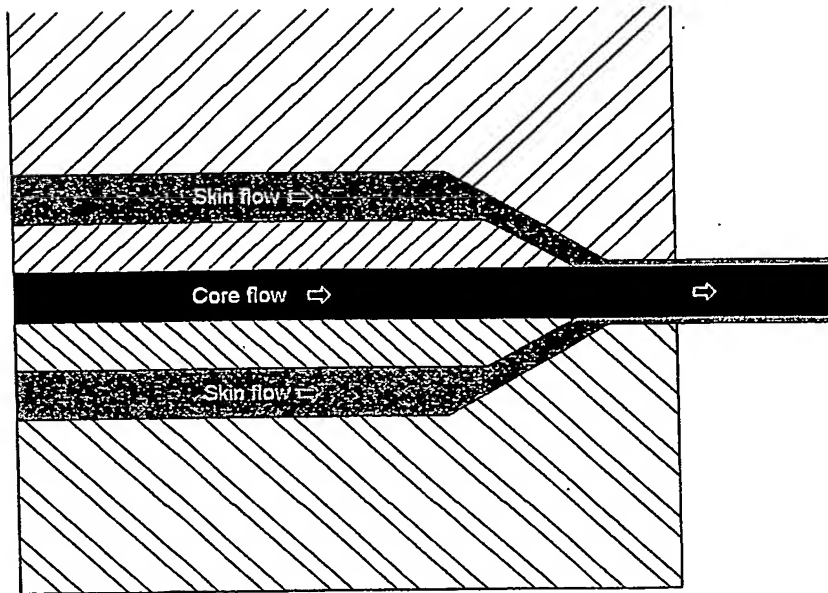
FIG.3B



Nota

M 2003A001299

FIG.4



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☒ **FADED TEXT OR DRAWING**

☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.